

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-101661

(43)Date of publication of application : 26.04.1991

(51)Int.Cl. C07D213/807

(21)Application number : 01-238188 (71)Applicant : YAMAMOTO CHEM INC

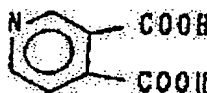
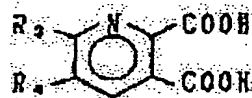
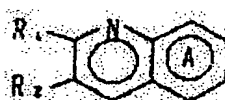
(22)Date of filing : 13.09.1989 (72)Inventor : HARA TAKAO

(54) PRODUCTION OF HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title compound useful as a raw material for pressure-sensitive dye, heat-sensitive dye, etc., in a short time, readily and in high yield by using acetonitrile as a solvent and reacting a specific heterocyclic compound with ruthenium tetroxide in the presence of an aqueous solution of hypochlorous acid and a base.

CONSTITUTION: A heterocyclic compound such as acridine shown by formula I (R1 and R2 are H, lower alkyl or mutually bonded to form benzene ring and R1, R2 and benzene ring A may contain substituent group) or quinoline shown by formula II (benzene ring A may contain substituent group) is oxidized with an oxidizing agent such as ruthenium tetroxide in the presence of 5-20wt.% aqueous solution of hypochlorous acid and a base such as NaOH in a solvent of acetonitrile at 10-70° C for 30 minutes to 6 hours to give the objective compound such as pyridine-2,3,5,6-tetracarboxylic acid shown by formula III (R3 and R4 are R1, R2 or carboxyl) or quinolinic acid shown by formula IV.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

佐藤次長 (COPY)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-101661

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)4月26日

C 07 D 213/807

8314-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 複素環カルボン酸の製造方法

⑯ 特 願 平1-238188

⑰ 出 願 平1(1989)9月13日

特許法第30条第1項適用 平成元年3月14日、社団法人日本化学会発行の「日本化学会第58春季年会—講演予稿集I」に発表

⑱ 発 明 者 原 孝 夫 神奈川県鎌倉市笛田1972-15

⑲ 出 願 人 山本化成株式会社 大阪府八尾市弓削町南1丁目43番地

⑳ 代 理 人 弁理士 牧野 逸郎

明 細 書

1. 発明の名称

複素環カルボン酸の製造方法

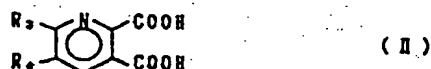
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(1)



(式中、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を変わすか、又は相互に結合して形成するベンゼン環を成す。また、R₁、R₂及びベンゼン環Aは、反応に関与しない置換基を有していてもよい。)

で表わされる複素環式化合物を次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に、四酸化ルテニウムで酸化する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することを特徴とする一般式(II)



(式中、R₁及びR₂はそれぞれ前記R₁及びR₂と同じであるか又はカルボキシル基を成す。)で

表わされる複素環カルボン酸の製造方法。

(2) 一般式(III)



(式中、ベンゼン環Aは、反応に関与しない置換基を有していてもよい。)

で表わされる複素環式化合物を次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に、四酸化ルテニウムで酸化する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することを特徴とする一般式(IV)



で表わされる複素環カルボン酸の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、含窒素複素環式芳香族化合物を酸化して、含窒素複素環カルボン酸を製造する方法に関する。含窒素複素環カルボン酸は、感圧・感熱色素、医薬、農薬或いは高分子化合物の原料として有用なものである。

特開平3-101661(2)

従来の技術

従来、含窒素複素環カルボン酸を製造するには、過マンガン酸カリウムによる酸化が用いられていた。例えば、ピリジン-2,3,5,6-テトラカルボン酸は、Bellstein Org.Chemie, 22, 189 によれば、2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸を過マンガン酸カリウムにて酸化することによって得られている。しかしながら、かかる過マンガン酸カリウムによる酸化反応を用いるときは、この酸化剤を原料被酸化物の当量程度必要とし、しかも過マンガン酸カリウムは比較的高価であるので、製造費用が高くならざるを得ない。更に、酸化反応において、二酸化マンガが多量に副生し、その廃棄処理を必要とするために、工業的な製造方法としては不利である。

他方、D.C. Ayres らは、キノリンを四塩化炭素と次亜塩素酸塩水溶液の存在下で四酸化ルテニウムにより酸化してキノリン酸を製造することを報告しているが(J. Chem. Soc. Perkin Vol. 1 No.8,707-10(1975))、この方法によれば、キノリ

ン酸の収率が著しく低い。 キノリン酸

また、特開昭60-084270号公報及び特開昭61-212563号公報においては、キノリンを一定量以上の塩基の存在下に、次亜塩素酸塩水溶液中、四酸化ルテニウムで酸化してキノリン酸を得る製造方法が記載されている。この方法によれば、キノリン酸の収率は比較的高いが、反応時間に約7時間~24時間と長時間を要している。

発明が解決しようとする課題

本発明者は、含窒素複素環カルボン酸の製造における上記のような問題を解決するために鋭意研究した結果、含窒素複素環式芳香族化合物を次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に四酸化ルテニウムで酸化する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することにより、高収率かつ短時間で含窒素複素環カルボン酸が製造できることを見出して、本発明に至ったものである。

課題を解決するための手段

本発明によれば、一般式(Ⅰ)



(式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を表わすか、又は相互に結合して形成するベンゼン環を表わす。また、 R_1 、 R_2 及びベンゼン環Aは、反応に関与しない置換基を有していてもよい。)

で表わされる複素環式化合物を次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に、四酸化ルテニウムで酸化する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することを特徴とする一般式(Ⅱ)



(式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ前記 R_1 及び R_2 と同じであるか又はカルボキシル基を表わす。)で表わされる複素環カルボン酸の製造方法が提供される。

更に、本発明によれば、一般式(Ⅲ)



(式中、ベンゼン環Aは、反応に関与しない置換基を有していてもよい。)

で表わされる複素環式化合物を次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に、四酸化ルテニウムで酸化する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することを特徴とする一般式(Ⅳ)



で表わされる複素環カルボン酸の製造方法が提供される。

本発明の方法において用いる原料被酸化物は、前記一般式(Ⅰ)又は(Ⅲ)で表わされ、 R_1 、 R_2 は水素原子もしくは低級アルキル基を表わすか、又は相互に結合して形成するベンゼン環を表わす。上記低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基及びブチル基を挙げることができるが、メチル基が好ましい。従つて、本発明において原料被酸化物としては、例えば、キノリン、2-、3-又は4-メチルキノリン、2,3-ジメチルキノリン、2,3-ジエチルキノリン、2,3-

特開平3-101661(3)

ジプロビルキノリン、2,3-ジブチルキノリン、イソキノリン、アクリジン等が挙げられる。

また、酸化生成物としては、反応条件により種々異なるが、キノリン酸（ピリジン-2,3-ジカルボン酸）、4-,5-,及び6-メチルピリジン-2,3-ジカルボン酸、ピリジン-2,3,4-トリカルボン酸、ピリジン-2,3,5-トリカルボン酸、ピリジン-2,3,6-トリカルボン酸、アクリジン酸、ピリジン-2,3,5,6-テトラカルボン酸、シンコメロン酸等が挙げられる。尚、一般式(Ⅱ)で表わされる複素環式化合物の酸化においては、複素環が開裂してフタル酸を副生物として生成する。

本発明において、直接酸化剤として作用するのは四塩化ルテニウムである。この四酸化ルテニウムは、三酸化ルテニウムが次亜塩素酸塩によつて酸化されて生成する。四酸化ルテニウムは、被酸化物を酸化する際に二酸化ルテニウムに還元され、この二酸化ルテニウムは次亜塩素酸塩によつて四酸化ルテニウムに酸化される。従つて、次亜塩素酸塩の存在下に酸化を行なうとき、上記のよ

うに反応系内で次亜塩素酸塩による三塩化ルテニウム及び二酸化ルテニウムの酸化によつて四酸化ルテニウムが生成されるので、本発明においては四酸化ルテニウム、三塩化ルテニウム及び二酸化ルテニウムのいずれでも用いることができる。また、以上の理由からその使用量は極く少量、いわゆる触媒量であつてよく、一般的にルテニウム化合物の使用量が多いほど反応速度は速くなるが、ルテニウム化合物は通常非常に高価であるので、その使用量はできるだけ低減させることが工業的製造上望ましい。例えば、キノリンよりキノリン酸を製造する場合、ルテニウム化合物の所要量は、キノリンに対して $5 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-4}$ モルの範囲まで低減しても、好適な収率を保つことができる。

本発明において、次亜塩素酸塩は水溶液の形態にて用いられる。金属塩の種類は特に制限されないが、通常、次亜塩素酸ナトリウム又は次亜塩素酸カリウムが容易に入手されるので、好適に用いられる。その濃度は特に制限はないが、余りに低

濃度であるときには、酸化生成物の収率が低くなり、他方、余りに高濃度であるときには、反応条件下での次亜塩素酸塩の自己分解が大きくなる。従つて、用いる次亜塩素酸塩水溶液の濃度は、その入手の容易さからも、通常、5～20%の範囲であるが、好ましくは5～15%の範囲である。次亜塩素酸塩の使用量は通常、理論量の1.1～2倍であるが、必要に応じて、この範囲を越えて多量に用いてもよい。

本発明において、次亜塩素酸塩としては、前記したように、アルカリ金属塩が好ましく用いられる。これらはその製造方法から若干の水酸化アルカリを含有しており、その含有量は次亜塩素酸塩の濃度及び製造者によつて異なるが、通常、0.5～3%である。本発明の方法においては、反応の開始に先立つて反応溶媒に所定量の次亜塩素酸塩と共に、水酸化アルカリ金属を所定量加え、反応終了に至るまでの間、反応媒体のpHを常に11以上の高アルカリ性に保つことが好ましい。反応系内の水酸化アルカリ金属の量は、目的とする反

応生成物のカルボキシル基の数によつて異なるが、通常、反応生成物がジカルボン酸である場合は、原料被酸化物の5倍モル以上、反応生成物がテトラカルボン酸である場合は、原料被酸化物の10倍モル以上である。

反応温度は主に酸化速度に影響を及ぼし、余りに低温では反応速度が遅く、他方、余りに高温では、次亜塩素酸塩の自己分解が促進されるので、次亜塩素酸塩を多量に必要とする。従つて、本発明においては、反応温度は通常、10～70℃の範囲であり、好ましくは20～60℃の範囲である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常30分～6時間である。

本発明においては、溶媒としてアセトニトリルを使用することが特徴である。

従来、特に水に溶解又は分散しない固体の反応原料を四酸化ルテニウムにて酸化する場合、四塩化炭素に代表される不活性溶媒に反応原料を溶解させ、次亜塩素酸塩水溶液との二相系にて激しく攪拌、分散せしめて、反応を行なうのが通常であ

特開平3-101661(4)

つた。本発明においては、溶媒としてアセトニトリルを用いて反応原料を溶解し、反応を行なうことによつて、反応速度が増し、反応時間を短縮できることを見出したものである。アセトニトリルを溶媒として使用することにより反応速度が増大する理由は明らかではないが、アセトニトリルが水に対し無限の溶解度を有することから、反応系内において、原料複素環式化合物／次亜塩素酸塩水溶液／アセトニトリルの混合物が均一な溶液となることが原因の一つであると考えられる。

アセトニトリルの使用量は任意であつて、特に限定されないが、通常、原料複素環式化合物と次亜塩素酸塩水溶液とが均一溶液となる量存在すれば足りる。

反応終了後、反応液より目的とする複素環カルボン酸を単離するには、反応混合物を冷却し、塩化ナトリウム等の固形分があればこれを濾去し、濾液を酸によつて pH 1 程度とすることによつて、複素環カルボン酸を単離することができる。或いは、カルボン酸の種類によつては、酸析により生

じた沈殿より付加物を除くために、濾取した沈殿を更に希酸とともに煮沸することにより、目的とする複素環カルボン酸を単離することができる。また、別の単離法によれば反応混合物の濾液を酸にて pH 1 程度とした後、これに所定量の硫酸銅、塩化銅、酸化銅等の銅化合物を添加することにより、目的とする複素環カルボン酸を銅塩として単離することができる。この銅塩は、硫化水素、水酸化ナトリウム等により分解することにより、目的とする複素環カルボン酸を得ることができる。

発明の効果

以上のように本発明によれば、次亜塩素酸塩水溶液と塩基の存在下に、四酸化ルテニウムにて含窒素複素環式芳香族化合物を酸化して含窒素複素環式カルボン酸を製造する際に、溶媒としてアセトニトリルを使用することにより、反応時間を大幅に短縮することができる。

実施例

以下に実施例及び比較例により本発明を具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例によつ

て何ら制限されるものではない。尚、以下の反応において、HPLCの分析定量操作は、下記のごとくに行なつた。

反応溶液をホールビペットで1mlを採取し、これに0.5g/ℓトリメリット酸水溶液1mlを加え、よく振りまぜて、直ちにマイクロシリジンで1μℓをHPLCに打ち込む。生成したカルボン酸量は、

(カルボン酸ピーク面積)

(トリメリット酸ピーク面積)

の値を用いて検量線を作成して求める。以下にHPLCの測定条件を示す。

HPLC : 島津LC-3A
検出器 : 島津SPD-2A(UV245nm)
クロマトパック : 島津CR-2AX
カラム : ZORBAX SAX
oven temp. : 40℃、flow rate : 1.2 ml/min、
ABS : 0.32、移動相 : クエン酸-Na₂HPO₄ 緩衝液 (pH=4.0) CH₃CN 20%

実施例1

(キノリン酸の製造)

キノリン2g(0.0155モル)を、300mlの水相中にキノリンに対し5×10⁻³モル比となる量のRuCl₃、30モル比となる量のNaClO、10.6モル比となる量のNaOHを含有する混合液に添加後、さらにアセトニトリル10mlを添加し、反応温度30℃で攪拌した。反応の進行をHPLCで追跡し、キノリン酸の生成率が94%となつた時点で反応を終了した。全反応時間は50分であつた。尚、反応の停止は少量のイソプロパノールを添加することで行なつた。

反応液を冷却し、固形分を濾去し、希硫酸を加えてpH 1とした後、CuSO₄・5H₂O 4g(0.016モル)を添加し、80℃の温度で30分間攪拌した。冷却後、沈殿を濾取し、水洗し、さらに少量のメタノール、エーテルで洗浄し、乾燥してキノリン酸銅塩(1:1銅塩)2水塩3.4g(収率82.9%)を淡青色粉末として得た。

このキノリン酸銅塩3.4gを水中で硫化水素により分解し、CuSを濾去後、濾液を濃縮してキノ

特開平3-101661(5)

リン酸 1.9 g (キノリンからの収率 73.3%) を白色粉末として得た (分解点 179~180℃、融点 226~229℃)。

実施例 2

(キノリン酸の製造)

実施例 1 において、アセトニトリルの使用量を 25 ml とした以外は、実施例 1 と同様にして反応を行なった。HPLC でキノリン酸の生成率が 94% となるまでの全反応時間は 40 分であつた。

実施例 3

(ビリジンを 2,3,5,6-テトラカルボン酸の製造)

アクリジン 2.78 g (0.0155 モル) を、300 ml の水相中にアクリジンに対し 5×10^{-3} モル比となる量の RuCl_3 、30 モル比となる量の NaClO 、21.3 モル比となる量の NaOH を含有する混合液に添加後、さらにアセトニトリル 50 ml を添加し、反応温度 30℃ で攪拌した。反応の進行を HPLC で追跡し、ビリジンを 2,3,5,6-テトラカルボン酸の生成率が 82% となつた時点で反応を終了した。全反応時間は 3 時間であつた。

た。HPLC でビリジンを 2,3,5,6-テトラカルボン酸の生成率が 82% となるのに 24 時間を要した。

比較例 3

(シンコメロン酸の製造)

実施例 4 において、アセトニトリルを使用しない以外は、実施例 4 と同様にして反応を行なった。3 時間反応後の HPLC による分析の結果、シンコメロン酸の収率は 38%、フタル酸の収率は 22% であつた。

特許出願人 山本化成株式会社
代理人 弁理士 牧 野 逸 郎

実施例 4

(シンコメロン酸の製造)

イソキノリン 2 g (0.0155 モル) を、300 ml の水相中にイソキノリンに対し 5×10^{-3} モル比となる量の RuCl_3 、30 モル比となる量の NaClO 、12.2 モル比となる量の NaOH を含有する混合液に添加後、さらにアセトニトリル 25 ml を添加し、反応温度 30℃ で 1 時間攪拌した。HPLC 分析の結果、シンコメロン酸の収率 44%、フタル酸の収率 13% であつた。

比較例 1

(キノリン酸の製造)

実施例 1 において、アセトニトリルを使用しない以外は実施例 1 と同様にして反応を行なった。HPLC でキノリン酸の生成率が 94% に達するのに 60 分を要した。

比較例 2

(ビリジンを 2,3,5,6-テトラカルボン酸の製造)

実施例 3 において、アセトニトリル 50 ml の代わりに四塩化炭素 50 ml を使用して反応を行なつ

手 続 補 正 書 (自発)

平成元年 10 月 31 日



特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成 1 年特許願第 238188 号

2. 発明の名称

複素環カルボン酸の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪府八尾市弓削町南 1 丁目 43 番地

名 称 山本化成株式会社

4. 代 理 人

住 所 大阪市西区新町 1 丁目 8 番 1 号

阪訪ビル

氏 名 弁理士 (7912) 牧 野 逸 郎

〒 550 電話 (06) 531-4181



5. 補正により増加する請求項の数 なし

6. 補正命令の日付 平成 年 月 日

7. 補正の対象 明細書発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容 別紙のとおり

特開平3-101661(6)

補 正 の 内 容

- (1) 明細書第7頁14行の「四塩化ルテニウム」
を「四酸化ルテニウム」と補正する。
- (2) 明細書第7頁15行の「三酸化ルテニウム」
を「三塩化ルテニウム」と補正する。

以上